Aus der II. Chirurgischen Klinik der Charité.
Dir.: Geh.-Rat. Prof. Dr. Sauerbruch.

Entstehungsmöglichkeiten von Nierensteinen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Margot Detto
aus Berlin-Charlottenburg.

Tag der Promotion: 3. August 1935.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

262

Aus der II. Chirurgischen Klinik der Charité.
Dir.: Geh.-Rat. Prof. Dr. Sauerbruch.

Entstehungsmöglichkeiten von Nierensteinen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Margot Detto
aus Berlin-Charlottenburg.

Tag der Promotion: 3. August 1935.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550815_0168

Entstehungsmöglichkeiten von Nierensteinen.

Es ist meine Aufgabe, aus der Fülle des Materials, welches über die Entstehung der Nierensteine veröffentlicht worden ist, dasjenige herauszuschälen, was mir wichtig für die Fortschritte in der Erkenntnis der Steingenese erscheint.

Die modernen Theorien, die in ihren Wesenszügen immer wieder auf altem aufbauen, sind in ihrer Formulierung auf Grund der fortschrittlichen Erkenntnisse der physikalischen und physiologischen Chemie exakter geworden, ohne deshalb die Lösung des Rätsels in seinen letzten Ausmaßen gefunden zu haben.

Nach Gruber lassen sich aus der unendlichen Zahl von Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, zwei Hauptrichtungen herausstellen, das sind einmal die Vertreter des Dualismus: Hippokrates, Galen, Anton von Heyde, Foucroy und Vauquelin, Thomson, Wollaston, Walther, Meckel von Hemsbach, Ebstein. Auf der anderen Seite stehen die Vertreter der unistischen Theorien, wie Chopart (französische Schule), Heller, Ultzmann (Wiener Schule); Aschoff und Kleinschmidt als moderne Vertreter.

Darunter lassen sich unter den modernen Schulen wieder zwei wesentliche Lager trennen, die Einen sehen in den Krystalloiden das Primäre, die aus der übersättigten Lösung ausfallen, die Andern sehen in den Colloiden das wichtigste für die Steinbildung (Schade, Posner, Lichtwitz).

Hippokrates meinte, daß der Schleim der Niere sich in den Harnwegen anhäufe, haften bleibe und dadurch die Entwicklung des Steines ermögliche. Galen läßt Schleim dörren, bis er steinige Konsistenz annimmt. Heinrich Meckel von Hemsbach spricht von der Notwendigkeit eines katarrhalisch stagnierenden sauren Schleimes und dem gleichzeitigen Zusammentreffen mit einem passenden Versteinerungsmittel. Von den Vorstellungen des Schleimes bis zu den kolloidchemischen Anschauungen der Gegenwart lassen sich verwandte Züge verfolgen. So betont auch Lichtwitz, dessen Ansichten heute als geltend zu betrachten sind, daß Meckel von Hemsbach, ohne den Begriff der Kolloidchemie zu kennen, ihre Erkenntnis intuitiv vorausgeahnt habe. In den Betrachtungen der älteren Autoren taucht immer wieder die Frage auf, woher stammt das organische Gerüst, das zur Steinbildung notwendig ist.

Ebstein beschäftigt sich eingehend mit der Frage. Er bezeichnet die organische Substanz als einen nicht bestimmbaren Körper, etwa als „mucoide Massen", welche den anorganischen Salzen gegenüber, die in der Literatur als Steinbildner bezeichnet werden, abzugrenzen sind. Bereits bei Hippokrates sind Vorstellungen von dieser „organischen Substanz" vorhanden, von ihm als Schleim bezeichnet.

Wie ersichtlich, sind diese alten Autoren im Sinne Grubers Dualisten, da sie die Kombination einer unbekannten organischen Substanz mit anorganischen Salzen als obligatorisch annehmen. Gegenüber steht die unistische Theorie. Unter den alten Autoren finden wir bei Chopart folgende Schilderung (Gruber 280, Ebstein 110): „Wenn ein Teil der Harnsäure ausgeschieden ist, und in den Harnwegen verweilt, so bilden diese sehr kleinen Teilchen, die unlöslich im Harn sind, jeweils ein steiniges Körnchen: grain calculeux. Dieses Körnchen vereinigt sich mit anderen, ihm benachbarten, oder vermehrt sein Volumen durch allähnliche Anlagerung neuer harnsaurer Krystalle. Es wird ein Griesstein (gravier) und später ein großer Stein (pierre), indem sein Volumen wächst und das Wachstum durch salinische Ablagerungen erfolgt".

Als Hauptvertreter der Theorie, die von der Notwendigkeit einer organischen Substanz in irgendeiner Form als nötiges Bindemittel weiten Abstand nehmen, sind Florian Heller und Ultzmann zu bezeichnen. Florian Heller betont in seinem Buch (S. 14) (Die Harnkonkretionen, Wien 1860), daß es nicht einer besonderen bindenden Substanz, eines Kleisters, für das Zustandekommen der Konkremente bedürfe. „Ein Teilchen Harnsäure legt sich ebenso an das andere, wie ein Teilchen Kupfervitriol oder Alaun an das andere; wie wir in Fabriken pfundgroße Krystalle sehen". So wie es hier nicht des Kleisters bedarf, so sind es seiner Meinung nach vielmehr Adhaesionsvorgänge, welche die Steine heranwachsen lassen.

Schon Heller weist auf die Beziehung zwischen Temperatur und Löslichkeit der chemischen Harnbestandteile hin. Er kennt jedoch keine Trennung von Sediment und Steinbildung, indem er sagt: „Sowohl amorphe als krystallinische, sedimentierte Harnbestandteile können Konglumerate bilden, d. h. also vom Gries bis zur Steinbildung gedeihen, wobei sowohl normale, wie abnorme Stoffe des Harnes als Material dienen können". „Die Bedingungen zur Konglumerierung normaler oder abnormer Harnbestandteile liegen immer in abnormen Zuständen und Verhältnissen in der Zusammensetzung des Harnes. Es gibt keine konstante Steindiathese oder eine Krase durch oder während welcher die Steinbildung eine notwendige Folge wäre". Gleichfalls unabhängig von Bindemitteln stellt Ultzmann die Entstehung der Harnsteine dar. „Mit Zunahme des Säuregrades

kommt es zur Entstehung nativer Sedimente, die in bestimmter Krystallisationsform angeordnet (spießige Drusen) die Steinbildung veranlassen, indem sie einen Krystallisationspunkt darstellen. In modernen Experimenten der Amerikaner (Keyser) taucht diese bestimmte Krystallform als ausschlaggebend für die Steinbildung wieder auf. Ultzmann erkennt unter falschen Voraussetzungen die richtige Tatsache, daß der **Kern** der wichtigste Teil eines jeden Steines ist. Daß allein Reaktiosänderung nicht genügt, um einen Stein entstehen zu lassen, ist auch Ultzmann bekannt. Er gibt außer der Zunahme des Säuregrades auch andere unbekannte Faktoren zu, welche auf die Gestalt der Harnsäure einzuwirken scheinen. Es entstehen die spießigen Krystalle, die in den Harnwegen hängen bleiben.

Den so vielfach erläuterten Harnsäureinfarkt der Kinder erklärt er sich wie folgt: „Lebensschwache Kinder sind nicht imstande, den Harnsäureinfarkt völlig aus der Niere zu schaffen. Ein Teil bleibt zurück und leitet als krystallinische Bildung die Steinformation ein. Unter primärer Steinbildung versteht Ultzmann Kernformation aus den Sedimentbildern des sauren Harnes, während er Steinbildung aus den Steinbildnern des alkalischen Harns als sekundär bezeichnet. Auch ihm sind schon die (bekannten) ägytischen Harnsteine, die der Wirkung einer Entozoenart, der Bilharzia haematobia, zu verdanken sind, bekannt. Dieser Eingeweidewurm erzeugt Blutungen. Es kommt entweder zur Inkrustation von Blutgerinnseln, oder auch die Würmer selbst können zu inkrustierten Fremdkörpern werden. — Unter den neueren Autoren gehört Aschoff zu den Hauptvertretern, die sich für die primäre Bedeutung der Steinbildner einsetzen und den Eiweißsubstanzen eine nebengeordnete Rolle zusprechen.

Ebstein, der große Gegner der alten Wiener Schule Heller-Ultzmann stellt die Conditio sine qua non: „Damit auch die kleinste Konkretion zustande kommt, dazu bedarf es einer eiweißartigen, organischen Substanz".

Ebstein fußt, wenn sich auch im einzelnen Gegensätze ergeben, im wesentlichen auf Meckel von Hemsbach. Meckel vertrat die Ansicht, daß im Harn Eiweißausscheidungen statthaben müssen, welche als Substrat für die erst sekundär erfolgenden Krystallanlagerungen dienen. Die Ablagerung der krystallinischen Substanz erfolge aber nur dann, wenn die Steinbildner in genügender Konzentration vorhanden sind. Meckel von Hemsbach weist auf PH. von Walther hin, der zum ersten Mal eine Mittlerstellung einnimmt zwischen den Ansichten alter Autoren, wie Magendie (Übermaß an Harnsäurebildung) und V. Austin, der einen katarrhalischen Zustand der Harnmenge mit Schleimsekret als wesent-

lichstes für die Steinbildung annahm. Nach Ph. von Walther (zitiert nach Meckel S. 96) ist außer der vermehrten Bildung von Harnsäure zugleich veränderte Beschaffenheit derselben vorhanden, kombiniert mit Absonderung eines klebrigen Bindemittels durch einen katarrhalischen Zustand. Meckel sagt: „Er erkannte richtig, daß ohne dieses Bindemittel nur Sand und Gries, d. h. krystallinisches Sediment entsteht". Nach Meckel ist die Anwesenheit eines organischen Stoffes (organisch nicht in unserem heutigen Sinne der organischen Chemie, sondern im Sinne von tierischer Substanz), namentlich eines abnormen Schleims, in welchem Ablagerung von Salzen erfolgen kann und andererseits eine für diese Ablagerung geeignete Harnflüssigkeit als Mutterlauge unerläßlich. Die Anwesenheit eines sich zersetzenden organischen Stoffes, namentlich Schleimes, sei unbedingt erforderlich, weil Harnsalze für sich zwar krystallinische, pulverige oder körnige Niederschläge bilden können, niemals aber feste größere Stücke. Nur wo ein organisches Bindemittel von Versteigerungsmasse durchdrungen würde, enstünden Steine. Versteinerungsfähigkeit ist jeder abgestorbenen organischen Substanz zuzusprechen. Produkte heftiger Katarrhe, Geschwüre, Diphterie der Harn- und Gallenwege können nekrotisierte Schleimhautteile produzieren, die dann völlig versteinern. Das gleiche gilt für Blutcoagula. „In der Regel aber bei allen echten Steinen ist das Substrat ein abnormer Schleim, welcher zu lange in den Harn- und Gallenwegen zurückgehalten wird und sich deshalb zersetzt und versteinert. Ein diesen Schleim liefernder katarrhalischer Zustand ist demnach Grundbedingung der Lithopoese. In den Harnwegen führt weder Schleim noch Sedimentstoff allein zur Steinbildung, nur beide Ursachen zugleich durch- und füreinander wirksam ergeben den Stein. Weiter fährt Meckel von Hemsbach fort „der katarrhalische Schleim ist ebenso nötig, als andererseits ein spezifischer, ungewöhnlicher Urin. Die Anwesenheit bestimmter Versteinerungsmittel, mit denen der Schleim sich chemisch verbindet". Die Versteinerungsmittel betrachtet Meckel als „Nebensache", „relativ zufällig". Konzentrierter Urin an sich führt wohl zu krystallinischen oder körnigen Sedimenten, aber diese sind absolut von der Bildungsgeschichte der Steine verschieden. Nur dadurch können sie verkleben, daß sie an Schleimstoffe „chemisch" gebunden werden, wobei eben die Krystallisation ausgeschlossen wird. Die klassischen Vorstellungen Meckel von Hemsbachs lauten weiter: „Die der Steinbildung zugrunde liegende katarrhalische Schleimsekretion der Gallen- und Harnwege mag oft als einzelner Faktor spurlos ohne weitere Folgen existieren, wenn der zweite Faktor der Konkretionen fehlt, für die Galle die Stagnation und Gärung des Schleimes in der Blase und für den Urin die Anwesenheit passender Versteinerungs-

salze, namentlich oxalsauren Kalkes. Die Steinbildung ist oft der einzige Ausdruck, das einzige Symptom des oft sehr chronischen Katarrhes, dessen Dauer fünf, zehn und fünfzig Jahre gelegentlich erreichen mag. Der später zu findende Stein mit all seinen Jahres- und Tagesschichten stellt als Produkt das Denkmal eines chronologischen Prozesses dar" Meckel will den steinbildenden Katarrh wegen Mangel an subjektiven und objektiven Symptomen kaum den Namen einer Krankheit zulegen. Er spricht von einem Mangel an Lebenssymptomen (S. 6). Nur anatomisch sei sein Bestehen erschließbar. Der ganze Verlauf der Steinentwicklung habe die Eigentümlichkeit jeder Entwicklungsgeschichte, daß vom Moment der Entstehung an die Steinbildung immer kräftiger, lawinenartig zunimmt, bis ein gewisses Maximum erreicht ist, welches durch Widerstände der Gegensatz, den Umschlag zur Rückbildung hervorruft: „Nicht leicht wird sich im Menschen ein auffallenderes und genaueres Beispiel finden können für die tägliche und jährliche Periodizität des gesunden und kranken Stoffwechsels als diese Steine, welche denselben Chronometer verewigen". In allen Fällen ist nach Mekkels Ausführungen die Schichtensonderung dadurch bedingt, daß im Verlauf jedes Tages oder Jahres oder geologischen Zeitalters eine Zeit stärkerer Neubildung abwechselt mit einer Zeit der Rückbildung oder mindestens des Stillstandes. Er weist bezüglich der Periodizität der Gallen- und Harnsteine auf das Verhältnis von Blasenschleim zu Versteinerungsmitteln hin, die beide abhängig sind, teils von täglichen oder sonstigen alternierenden Schwankungen der örtlichen Entzündung, teils von der täglichen Periodizität des ganzen Stoffwechsels und seiner zur Petrifikation geeigneten Exkretstoffe, wonach die Gallen- und Harnsteine bald stärkere Sedimente erhalten, bald stillstehen, selbst sich verkleinern. Die Entstehung des häufigsten primären Versteinerungsmittels, das Mekkel im oxalsauren Kalk erblickt, denkt er sich so, daß durch Säuregärung eine Verbindung mit Oxalsäure, dann weiter mit Kalk entsteht. „Der Schleimstoff wird dabei zunächst zu gallertartiger, schwer zersetzbarer Masse, später hornig, indem die Reste der ehemaligen Epithelialzellen immer mehr verschwinden. Die Schleimsubstanz dient dem oxalsauren Kalk als organisches Gerüst, wie im Knochen der Knorpel dem Kalk. Im ewig erneuerten Urin wird dann allmählich die Stelle des Oxalats von Harnsäure, harnsaurem Ammoniak, zuletzt von Phosphaten eingenommen.

Auf den steinbildenden Katarrh Meckels baut sich letzten Endes auch Ebsteins Theorie auf, einem der hervorragendsten Vertreter der dualistischen Auffassung von der Steinentstehung. 1884 spricht er in seinem Werk „über die Natur und Behandlung der Harnsteine" von jenen den Proteinoiden oder albumoiden Kör-

pern zuzuzählenden Substanzen, welche das Skelett oder Stroma sämtlicher Harnsteine bilden, und ohne welche sich dieselben überhaupt nicht entwickeln können. Sie sind die Conditio sine qua non jeder Harnkonkretion von den kleinsten, dem Harnsand bis zu den großen, die Harnwege erfüllenden Steinen. Von einer animalischen Substanz spricht bereits Stoehelin, „dem leimartigen Bindemittel der steinigen Moleküle". Wirklich beobachtet scheint die organische Substanz erst von Anton von Heyde 1684 zu sein, der Steine in Salpetersäure löste. Wenige Jahre nach von Heyde beschrieb Romelius die organische Substanz als eine Art von Häutchen, welche er bei der Lösung kleiner Steine in der Blase eines Ochsen gefunden hatte. Tenon betrachtete sie 1764 als erste Anlage der tierischen Konkretion. Auch Scheele, der Entdecker der Harnsäure, erwähnt die animalische Substanz. Austin (1791) betont mit Nachdruck die Wichtigkeit der organischen Substanz für die Steinbildung. Er meinte, daß der Stein vorzüglich aus dem Schleim der Teile entstehe, welche der Urin passiert, eine Ansicht, die bis auf Hypokrates und Galen zurückgeht. Foucroy und Vauquelin weisen nach, daß eine gewisse Menge animalischer Substanz, die gallertartigen Charakter trägt, in jedem Harnstein enthalten sei. Sie isolierten diese organische Substanz, indem sie die Harnsteine mit den Laugen fixer Alkalien zusammenbrachten. Sie erhielten dann einen flockigen Rückstand.

Ebstein lehnt die Existenz eines besonderen, steinbildenden Katarrhs ab. Aber auch für Ebstein ist die Anwesenheit einer besonderen, organischen Gerüstsubstanz, in welche hinein die sekundäre Ablagerung der Steinbildner erfolgt, Ausgangspunkt seiner Theorie. Er verlegt die Herkunft der organischen Substanz auf verschiedene Stellen des Harnapparates. Unter den Entstehungsmöglichkeiten der organischen Substanz führt er als Bildungsstätten in der Niere das charakteristische Beispiel des Harnsäureinfarkts an. Reichliche Ausscheidung von Harnsäure übt nach seiner Ansicht Giftwirkung auf das Protoplasma der Epithelien aus. Es erfolgt schließlich Nekrose der die Harnsäure sezernierenden Zellen. In diesen kommt es zur sekundären Auskrystallisation der für den Harnsäureinfarkt charakteristischen Sphärolithen. Unter Hinweisen auf die Untersuchungen über Harnsäureablagerungen bei Vögeln legt Ebstein seine Anschauungen sehr breit aus. Später unternahm er mit Nicolaya Tierexperimente, indem er das Blut mit harnsaurem Piperazin überschwemmte. Er erhielt die charakteristischen Epithelschäden der Niere, die er erwartet hatte.

Auch Ebstein (S. 92—93), verlangt für den besonderen, steinbildenden Katarrh den anatomischen Nachweis einer pathologisch-anatomisch begründeten Spezifität. „Prüfen wir nun zu-

nächst die causalen Beziehungen, welche zwischen den Catarrhen der Harnwege und der Harnsteinbildung bestehen, so wird sich ergeben, daß wir eines besonderen, steinbildenden Catarrhes nicht bedürfen, indem ich nachweisen werde, daß der sogenannte **steinbildende** Catarrh der Harnwege nichts anderes ist, als ein **epithelialer** Catarrh derselben".

Er baut auf die von Virchow bei gewissen Infektionskrankheiten und Vergiftungen beschriebene intravitale Desquamation auf und zieht daraus Analogien zu dem Vorgang in den Harnwegen, welcher die Steinbildung einleitet.

Gesondert von den epithelialen Formen der Katarrhe der Harnwege nennt Ebstein die eitrigen Formen in ihrer Beziehung zur Entwicklung von Steinen. Er betont, daß akute Entzündung der Schleimhaut anscheinend nicht genüge, um Ausgangspunkte für Konkrementbildungen zu werden. Vielmehr kommt dieselbe erst dann zustande, wenn auch mechanische Insuffizienz die Entleerung der Entzündungsprodukte verhindert. In zweiter Linie nennt er als praedisponierend für die Konkrementbildung die sich innerhalb der Harnwege vollziehende alkalische Harngährung, die sich mit der mechanischen Insuffizienz oft kombiniert. Jedoch auch ohne alkalische Harnentleerung kann es nach Ebstein zur Entwicklung von Harnsteinen kommen, wenn allein mechanische Insuffizienz besteht. Im ersten Falle werden die zelligen Elemente unter Einwirkung des Ammoniaks zu einer „zähen Gallerte" umgeformt, im letzten Falle, wo allein die mechanische Insuffizienz vorliegt, nehmen die Zellen selbst zusammengeballt am Aufbau des Stromas teil. In seinen Betrachtungen über die mangelhafte Entleerung des Urins als wichtigen Punkt in der Steingenese weist Ebstein, wie es später in ausführlicher Weise bei modernen Autoren zu finden ist, auf die neurogene Komponente hin, welche die Leistungsfähigkeit der glatten Muskulatur der Harnwege und damit der Harnentleerung bedingt. Gestützt auf die Mitteilungen anderer Autoren, wie Klebs, Krüche und Maas äußert sich Ebstein auch über den Anteil, den Pilze und Bakterien am Aufbau von Steinen nehmen, und zwar dienen sie in vielen Fällen in geballter Form als Kern, an dem dann die spätere Anlagerung stattfindet. Auch nekrotisch gewordene Schleimhautteile, hervorgerufen durch Prozesse mannigfaltiger Art, sind ebenso imstande, wie die bei Entzündungen der Blasenschleimhaut entstehenden pathologischen Produkte, geeignetes Material für das organische Gerüst von Blasensteinen zu liefern. Weiterhin geht er auch darauf ein, ob und in wie weit in die Harnwege ergossenes Blut zur Harnsteinbildung beitragen kann; und zwar hält er den Anteil, welchen Blutgerinnsel an der Steinbildung nehmen, für unbedeutend.

Als Seltenheit können auch Fett und Cholesterin konkrementartige Bildungen hervorrufen.

Unter den modernen Autoren, welche das Hauptgewicht auf die Krystalloide der mineralen Bestandteile als das primär wichtige legen, hat Kleinschmidt fundamentale Bedeutung erlangt, und sie in seinem Buch „Über die Harnsteine, ihre Physiographie und Pathogenese“ mannifestiert. Er sagt in seinem Buch, daß die Ebstein'sche Auffassung wohl diejenige sei, die sich heute (1911) der allgemeinen Anerkennung erfreue. Er weist jedoch trotzdem darauf hin, daß von Moritz und Pfeifer gegen die Ebstein'sche Auffassung geäußerten Bedenken Beachtung verdienen. Die beiden genannten Autoren stützen sich auf die Tatsache, daß auch jedes gewöhnliche Harnsediment im normalen Harn ein organisches Gerüst besitze, bzw. daß „Harnsäuremassen im Harn mit wiederholt erneuerten Harnmassen in Berührung gelassen, ein Eiweißgerüst erhalten“. Ebstein bringt dagegen vor, daß diesen Eiweißgerüsten die Eiweißreaktion fehle (Biuret). Dagegen läßt sich wieder einwenden, daß durch die verschiedene Dichtigkeit der Gerüste der Grad der Reaktion auch so schwach ausfallen kann, daß er optisch einmal als negativ erscheint. Kleinschmidt beruft sich zum Nachweis der Bedeutungslosigkeit der organischen Gerüste auf Aschoff, der experimentell nachgewiesen hatte, daß bei einem künstlich hervorgerufenen Harnsäureinfarkt die Urate durch die Epithelien der Tubuli contorti **ohne Nekrose** derselben ausgeschieden werden, und daß die Nekrose nur vereinzelt und nur dann eintritt, wenn die Epithelien in den zur Ausscheidung gelangenden Uraten sozusagen ersticken. (Die Hauptmasse der Harnsäure wird in unsichtbarer Form sezerniert und gelangt trotzdem in den unteren Abschnitten der Kanälchen mit einem organischen Gerüst zur Ausscheidung). Noch wichtiger erscheint Kleinschmidt die Aschoff'sche Beobachtung beim Huhn, wo er durch Ureterunterbindung eine massenhafte Auskrystallisierung der Harnsäure innerhalb der Blutbahn erzielen konnte, und doch jeder Krystall nach seiner Auflösung ein typisches organisches Gerüst zurückließ, welches in dieser Form im strömenden Blut gar nicht existiert haben konnte. Auch für die Gichtherde ist nachgewiesen worden, daß es sich um keine primären Nekrosen handelt, sondern daß erst die auskrystallisierenden Uratkrystalle durch die mit der Krystallisation verbundene Zustandsänderung der Tod der Zelle und der Gewebe herbeiführt.

Kleinschmidt (S. 5—6): „Nach Ansicht von Aschoff wird die Gichtnekrose, außer durch Druckwirkung der Krystalle, durch die Giftwirkung der Harnsäure und ihrer Salze veranlaßt“. In anscheinend „primären“ Nekrosen konnte er bei genauerer Untersuchung immer noch Harnsäurekrystalle oder doch die Abdrücke

von Krystallen in den nekrotischen Massen nachweisen. Auch die zu gleicher Zeit wie die Aschoff'schen Experimente von Schreiber ausgeführten Untersuchungen über die Auskrystallisierung der Harnsäure in eiweißhaltigen Lösungen scheinen zur Genüge zu beweisen, daß der Krystall sich selbst sein Eiweißgerüst baut und unter Berücksichtigung der Moritz'schen Befunde könnte man sagen, daß dieses Gerüst umso stärker ist, je dichter die Eiweißlösung, in welcher Krystallisation stattfindet. Daher lassen alle diese Befunde den Zweifel berechtigt erscheinen, ob die Ebstein'sche Erklärung die wirkliche Lösung des Rätsels bringt. Jedenfalls haben dieselben auf den Kernpunkt der Frage, wie nämlich die kleinsten, mit organischer Substanz ausgerüsteten Niederschläge entstehen, mit aller Energie hingewiesen. Dann nimmt Kleinschmidt in seiner Betrachtung über die Bedeutung der Eiweißsubstanz einen neuen Kurs ein, nämlich das Einrücken des Problems in das Gebiet der Kolloidchemie. Während die ältesten Autoren in der organischen Substanz nur eine verkittende Masse, die späteren, besonders Ebstein, in derselben eine wesentliche Vorbedingung für die Ablagerung steinbildender Substanzen sahen, läßt sich eine dritte Auffassung dahin präzisieren, daß das Auftreten von organischen Substanzen nicht nur die Unterlage zu dem Gerüst abgibt, sondern auch direkt zur Steinbildung führt. „Das kann in der Weise geschehen, daß die Löslichkeit der im Harn in bedeutend größeren Mengen als im Wasser löslichen Stoffe wie Harnsäure, Oxalsäure usw. bedingenden Kolloide (Urochrom, Klemperer, Nucleinsäure und Chondroitinschwefelsäure, Mörner) eine Fällung erleiden. Eine solche Fällung kann durch elektrisch entgegengesetzt geladene Kolloide, z. B. Eiweiß- oder Bakterienaufschwemmungen, die nach anderen Autoren ebenso wirken sollen, eintreten und dadurch die Löslichkeit der schwer löslichen Stoffe so herabsetzen, daß sie ausfallen (Lichtwitz). Es wird also hier die Anwesenheit von Eiweiß im Harn gefordert, das bei gewissen Reaktions- und Aciditätsverhältnissen mit den entgegengesetzt geladenen Kolloiden, hier der Nucleinsäure (das Urochrom verhält sich nach Lichtwitz nicht wie ein Kolloid), eine Fällung erleidet und dadurch die Harnsäure ebenfalls zum Ausfallen bringt. Sichere experimentelle Beweise für diese Theorie liegen nicht vor". — Soweit Kleinschmidt.

Nach Schade spielt eine bestimmte Eiweißsubstanz, die irreversible Niederschläge zu bilden vermag, bei Gegenwart krystalloider Substanzen die ausschlaggebende Rolle, wobei allerdings gewisse optimale Verhältnisse von Wichtigkeit sind (zitiert nach Kleinschmidt S. 7).

Schade erhielt durch Mischung von Blutplasma und oxalsaurem Kali und Aufschwemmungen frisch gefällten Kalziumkarbonats und -phosphats einen Sedimentfibrinkuchen, der nach acht wochenlanger steriler Aufbewahrung im Brutschrank bei 40° — nach seiner Ansicht — weitgehendste Ähnlichkeit mit Harnsteinen hatte. Schade bezeichnet in einer späteren Arbeit Steine als Bodensatz von krystallinem Habitus, zu dessen Bildung Kolloide notwendig seien, und zwar seien Fibrin und ihm nahestehenden Eiweißstoffen die zu erwartenden Eigenschaften zuzusprechen. Was die eigentümliche Schichtenbildung der Steine angeht, so meint Schade, daß vermutlich den die Ausfällung vorbereitenden Prozessen wellenförmige Vorlaufskurven eigentümlich sind. Schade betont ausdrücklich, daß er Fibrin für das prägnanteste irreversible Kolloid halte. Der Vorwurf, der ihm von seinen Gegnern gemacht wird, besteht also nicht zu Recht. Es steht jedenfalls fest, daß das Experiment mit Blutserum (ohne Fibrin) nicht zu erzielen ist.

Wie kommen nun diese gerinnungsfähigen Substanzen in den Harn und wie gelangen sie dort zur Gerinnung? Nach Schade muß hier an die fibrinogene Substanz gedacht werden, die bei den verschiedenen Entzündungen auftritt und deren Gerinnung leicht erfolgen kann, da bei der Entzündung auch die entsprechenden Fibrinfermente zur Einwirkung gelangen. Das hieße also, daß unter den Voraussetzungen: Entzündung, kombiniert mit genügender Konzentration der harnbildenden Substanz das Problem der Steingenese in ziemlich leichter Weise gelöst würde. Dem ist nicht so. Kleinschmidt betont, daß gerade eine fibrogenartige Substanz als organisches Substrat der Harnsteine hinzustellen durch bisherige morphologische Untersuchungen keineswegs gesichert sei. Er sagt sogar: „In keiner Weise wahrscheinlich gemacht". Gerade umgekehrt seien diejenigen Bildungen, die Schade als reversible ansieht, nämlich die Harnsäureniederschläge bei neugeborenen Kindern als wichtigste Steinkerne immer und immer wieder erkannt worden. Dabei will er keineswegs leugnen, daß sich Fibrin zu inkrustieren vermag und überhaupt Adsorptionserscheinungen zeigt. Er betont lediglich, daß die von Schade erzeugten Gebilde auch nicht die geringste Ähnlichkeit mit einem Harnstein aufweisen (S. 8), „denn" fährt er fort, „in der Struktur der Schade'schen Steine ist und bleibt das geronnene Fibrin das formbestimmende". Seiner Ansicht nach wird aber die Struktur durch das Krystalloid bestimmt, dem sich die organische Substanz völlig anpaßt. Es erscheint Kleinschmidt unwahrscheinlich, und damit wird ein ihm noch unbekannter Gegensatz zu den heutigen Anschauungen der modernen Kolloidchemie herausgearbeitet, daß ein primärer Niederschlag kolloidaler Substanzen die

Krystalloide durch Absorption mit sich reißt. Kleinschmidt meint unter Hinweis auf Carter und Ort, welche diese Ansicht bereits vor fünfzig Jahren in ähnlicher Weise geäußert hatten, daß die organische Substanz weder eine zufällige Kittsubstanz, noch ein primäres, aus besonderen Ursachen entstandenes Substrat, wie die Harnsteine, noch einen besonderen, zur primären Gerinnung und zur Absorption von krystalloiden Eiweißkörpern gelangten Stoff darstelle, sondern „die organische Substanz ist eine selbstverständliche Beimischung der krystalloiden Ausscheidungen, in der die Krystalloide bei ihrem Übergang aus der Lösung in die feste Phase eine Absorption vorhandener Kolloide bedingen. Die Krystallisation ist das Wichtigste". Er fährt dann fort, daß die Krystallisation genau wie in einer wässerigen Lösung erfolgen kann, jedoch kann eine Abwandlung eintreten, sofern die Krystallbildung und die begleitenden Umbildungen atypisch verlaufen. Das Wesentliche bleibt: die krystalloide Substanz ist das Formgebende und die organische Substanz ist die passiv gestaltete. Die organische Substanz ist in erster Linie das gewöhnliche Eiweiß des Harns, welches in kaum meßbarer Weise im Harn gelöst „durch die adsorbierende Kraft der ausfallenden Krystalloide sichtbar gemacht wird".

Bei entzündlichen Prozessen treten die pathologischen Eiweißkörper genau so in den Prozeß ein, wie die normalen, werden mit niedergerissen. Was die übergeordnete Frage der letzten Gründe für die Pathogenese der Steinbildung anlangt, so sind es nach Kleinschmidt im wesentlichen zwei Hauptrichtungen. Für die einen sind es lokale Bedingungen, für die andern allgemeine Bedingungen, besonders Stoffwechselstörungen welche die Steinbildung letzten Endes veranlassen. Der Begriff der spezifischen Diathesen, die früher eine große Rolle spielten, ist heute verdrängt worden. Heute sind auch die Kleinschmidt'schen Vorstellungen so gut wie völlig verdrängt durch die Erfahrung, die man durch den ungeheueren Ausbau der Kolloidchemie gesammelt hat. Die Frage der Löslichkeit wurde in ein völlig neues Licht gesetzt. Lichtwitz gibt in seinem Buch über die Bildung der Harn- und Gallensteine selbst die kürzeste und beste Erklärung (S. 9). „Wird ein fester Stoff mit einer Flüssigkeit zusammengebracht, so kann eine Lösung eintreten. Ist der feste Körper löslich, so ist der Lösungsvorgang kein unbegrenzter, sondern macht unter bestimmten Voraussetzungen dann Halt, wenn die Sättigung erreicht ist. Eine übersättigte Lösung ist vorhanden, wenn man die gesättigte Lösung eines Stoffes, (dessen Löslichkeit mit steigender Temperatur zunimmt), abkühlt. Es entsteht dann eine Lösung von einer höheren

Konzentration, als sie der festgelegten Löslichkeit bei der niedrigeren Temperatur entspricht. In einer derartigen, sogenannten metastabilen Lösung genügt die Anwesenheit des gelösten Stoffes in fester Form in geringster Menge, um eine Dekomposition der Lösung zu erreichen, die dann mit großer Geschwindigkeit ihrer Sättigungskonzentration zustrebt, d. h. das, was das Übersättigte ausmachte, in fester Form zur Ausscheidung bringt. Die Körperflüssigkeiten sind nicht als reine wässerige Lösungen aufzufassen, sondern die Steinbildner sind in ihnen im Zustand der Übersättigung; und zwar sind es die Kolloide, die hier die für das Wasser geltenden Löslichkeitsbeziehungen stark verändern. Im wesentlichen haben wir zwischen den zwei Zuständen zu unterscheiden, d. h. ob das Kolloid reversibel oder irreversibel ist. Treten in eine Lösung kolloidale Teile verschiedener chemischer Natur zusammen, so erfolgt eine Vereinigung der Teilchen (Lichtwitz, S. 17). So wie Kolloide von Stoffen mit großer Oberfläche (Tierkohle) leicht adsorbiert werden, so werden sie auch von anderen kleinsten Teilchen leicht aufgenommen. Dieser Vorgang ist die Ursache der Schutzwirkung, die reversible Kolloide auf irreversible ausüben.

Beispiel: Bringt man in eine Lösung von kolloidalem Gold etwas Eiweiß, Gelatine usw., so umgeben sich die Goldteilchen mit dem reversiblen Kolloid, sodaß die neue „Lösung" den Charakter eines solchen annimmt, d. h. gegen die fällende Wirkung von Alkalisalz beständig ist. Es handelt sich also um die Wirksamkeit von Schutzkolloiden. Klemperer hat zuerst die abnorme Löslichkeit im Harn in Beziehung zur kolloidalen Beschaffenheit desselben gebracht, und zwar schrieb er die Löslichkeit der Harnsäure im Harn der kolloidalen Natur des Urochroms zu. (Untersuchungen über die Lösungsverhältnisse der Harnsäure im Urin, 20. Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1902, S. 219).

Mit den Methoden der heutigen Kolloidchemie hat man festgestellt, daß in Bezug auf das Urochrom die vertretene Ansicht nicht stimmt. Und doch hatte Klemperer im Prinzip bereits die später von Lichtwitz ausgearbeitete Theorie vorausgeahnt. Wenn wir die Tatsache, daß die Körperflüssigkeiten kolloidgeschützte, übersättigte Lösungen sind, voraus nehmen, so steht wieder die Frage offen, auf welchen Ursachen die Entstehung von Niederschlägen beruht (Lichtwitz, S. 20).

Ich gebe das folgende wörtlich, da ihm eine fundamentale Bedeutung für die moderne Anschauung der Steingenese zukommt: „Die Kolloide streben dauernd einer höheren Stabilität, d. h. einer Ausflockung zu. Das ist ein allgemeines Gesetz der Niederschlagsbildung. Ferner ist die fällende Wirkung anderer Kolloide bekannt, die auf einer elektrischen Entladung beruht und eine Oberflächen-

reaktion ist. Drittens ist die Verfestigung von Kolloiden an Oberflächen als Grundgesetz zu nennen. Die Oberfläche" ist der Sitz einer Oberflächenenergie, die gleich ist dem Produkt aus Oberflächengröße und Oberflächenspannung. Es gibt nun Stoffe, die in gelöstem Zustand die Oberflächenspannung ihres Lösungsmittels herabsetzen. Das ist dadurch möglich, daß sie sich an der Oberfläche anreichern. Daraus ist wieder die Umkehrung des Gesetzes zu folgern, daß diejenigen Stoffe die Oberflächenspannung herabsetzen, die sich an der Oberfläche anreichern. Unter diesen Stoffen ist eine Gruppe von großer Bedeutung, weil sie bei ihrer Anreicherung in der Oberflächenschicht durch die hohe Konzentration oder auch durch ihre Umwandlung auf oxydativem Wege feste, elastische Häutchen bilden. (Fibringerinnsel am Holzstab beim Schlagen des Blutes, Eiweißhülle und Fettkügelchen der Milch sind solche Verfestigungsvorgänge an der Oberfläche). Die bekannten Grenzflächen für die Vorgänge der Häutchenbildung sind flüssig-gasförmig, flüssig-fest, flüssig-flüssig. Dazu kommt im Organismus gallert-flüssig, Gewebsoberfläche zu Körperflüssigkeit. Wenn man auf die Oberflächenbeziehungen (S. 28) vom Harn zur Wand der Harnwege einen Schluß ziehen darf, aus dem Verhalten des Harns zu Gas, so lehrt eine nicht seltene Beobachtung, daß ein Harn, der mit seinem Sedimentum lateritium entleert wird, Glas sehr stark benetzt, sodaß eine capillare Schicht, in der die Niederschlagsteilchen in lebhafter Bewegung sind, mehrere Zentimeter über das Flüssigkeitsniveau in die Höhe steigt. Durch einen Niederschlag in feinster Verteilung wird nun die Oberflächenspannung soweit erniedrigt, daß eine Vergrößerung der Oberfläche eintritt. Das kann man auf die Verhältnisse der körperflüssigkeiten übertragen. Zweifellos vermag aber auch eine Veränderung der Wand der Harnwege, die in einer Schwellung und Epithelabschilferung bestehen kann, andere Oberflächenverhältnisse zu bieten, die der Benetzung günstiger sind, als eine normale Schleimhaut.

Eine Änderung der Wandeigenschaften vermag sich aber auch in anderer Weise auszuwirken. Sie kann eine Oberfläche darstellen, die dem „kolloidalen Milieu des Harns fremd, die für die in ihrem Zustand labilen Kolloide aktiv ist, d. h. die Adsorption und Verfestigung begünstigt". Nicht nur Schleimhautfetzen, Schleim und Fibringerinnsel sondern auch Blutcoagula, Bakterienhaufen, Distomumeier (Beziehung zwischen Bilharzyizyaerkrankung und Steinbildung in Ägypten) und Fremdkörper verschiedenster Herkunft können Kerne, oder moderner ausgedrückt, Adsorbtionszentren werden. Lichtwitz formuliert den Begriff der Steinbildung in dem prägnanten Satz: „Die Steinbildung um einen Kern ist ein Vorgang an einer fremden, aktiven Oberfläche". An der

Oberfläche findet Kolloidanreicherung statt, es bildet sich eine verfestigte Schicht, ein Häutchen. Diese Schicht inkrustiert sich mit dem Versteinerungsmaterial, die neue Schicht ist wieder eine fremde Oberfläche und der Vorgang: Kolloidbildung und Versteinerung beginnt von neuem. Lichtwitz ist der Ansicht, daß ein Konkrement im klaren Harn zu wachsen imstande ist; und zwar gibt er dafür einen Versuch an: Lichtwitz S. 29.

Was die eigenartige radiäre Anordnung in den Konkrementen betrifft, so gibt Lichtwitz zu, daß uns darüber nichts genaues bekannt ist. Es sei möglich, daß es sich um ein Wachsen der Krystalle in der Richtung des Diffusionsstromes handeln könne, es sei aber auch möglich, daß irgendwelche eigenartigen Spannungszustände diese Anordnung bedingen.

Die primäre Steinbildung besteht nach Lichtwitz in einem Zusammenkleben von Sedimenten, sie führt rasch zu meist lockeren, strukturlosen kleinen Gebilden, in denen das Steinmaterial in den gleichen Krystallformen erhalten ist, wie sie aus den Harnsedimenten bekannt sind. Die Hauptbedeutung der primären Steinbildung liegt in der Lieferung von Steinkernen. Lichtwitz sagt wörtlich (S. 48): „Daß ein reichliches Sediment unter günstigen mechanischen Verhältnissen und bei Gegenwart von Klebstoff zu einem Konkrement werden kann, ist klar. In der Mehrzahl der Fälle bildet das Sediment einen Steinkern, um den dann sekundär die Bildung eines Steines von kompliziertem Bau vor sich geht". Er weist darauf hin, daß gegenüber den Sedimenten die Fremdkörper als Steinkerne an Häufigkeit weit zurücktreten. Aus dem Überwiegen der Harnsäure und der Häufigkeit der Harnsteine in Kindesalter schließt auch Lichtwitz auf die Wichtigkeit des Harnsäureinfarktes, der „eine Sedimentbildung in der Niere darstellt". Die sekundäre Steinbildung ist für Lichtwitz ein Prozeß um einen Steinkern. An der Oberfläche werden die Kolloide gefällt und danach die Schicht mit versteinerndem Material inkrustiert (S. 52).

Fast jeder Harn ist im Bezug auf die Steinbildner übersättigt, wie anfangs in den Voraussetzungen der Lichtwitz'schen Theorie bereits auseinandergesetzt wurde. Nicht die Übersättigung als solche ist, wie wir jetzt wissen, das ätiologisch wichtigste Moment für die Steinbildung, sondern die Aufhebung des Übersättigungszustandes, die Störung im kolloidalen Milieu, welche die Wirksamkeit der Schutzkolloide außer Kurs setzt.

Bereits Aschoff hatte die Lehre von der ausschließlichen, entzündlichen Genese der Harnsteine umgestoßen. Daß Lichtwitz mit seiner Theorie auch von dieser engen Grenze der entzündlichen Genese Abstand nimmt, ergibt sich ohne weiteres. Lichtwitz streift auch noch in seinem Buch die alte Frage der

Harnsteindiathese. Er betont, daß abgesehen von Cystinkonkrementen, auf die hier im besonderen nicht eingegangen werden soll, krankhafte Vorgänge im intermediären Stoffwechsel ebenso abzulehnen sind, als alleiniges ätiologisches Moment, wie die Mehrproduktion der Steinbildner. Stets muß noch etwas dazutreten, nämlich die Veränderung der Kolloide.

Das Wort Diathese weist er strikt ab, kann aber auch keinen klar formulierten Gegenbegriff dafür einsetzen. „Wenn wir über die Herkunft der Harnkolloide besser unterrichtet wären, und wüßten, ob und welche Funktionen die Harnkolloide für die Sekretion haben, so würde uns die Kenntnis der Menge und des Lösungszustandes der Harnkolloide für das nichtssagende Wort Diathese den Begriff einer Funktiosänderung der Niere einsetzen".

Abgesehen von allen Punkten, welche die eigentliche letzte Ursache, bzw. den Anstoß zur Konkrementbildung zu deuten versuchen, kennen wir eine große Reihe von Faktoren, die zur Steinbildung beitragen. All diese Punkte finden Berücksichtigung zum großen Teil in der Umfrage Brandenburgs in der medizinischen Klinik 1931, Nr. 45 über die Zunahme an Nierensteinen. Brandenburg sagt sehr gut: „Wir wissen, woraus die Steine entstehen, können uns eine Vorstellung machen, wie sie entstehen, stehen jedoch mit großer Unkenntnis der Frage gegenüber, warum sie entstehen". Erblichkeit und Konstitution ist keine wesentliche Bedeutung beizumessen. Gruber findet eine Begünstigung der Steinbildung vielleicht durch die Exposition des männlichen Typus die sich rein aus seinen anatomischen Verhältnissen ergibt. (Prostatahypertrophie, Harnstauung etc.).

Brandenburg betont auch in seiner Umfrage, gestützt auf andere Autoren, daß Schädigungen des vegetativen Systems und der zu ihm in hormonalen Beziehungen stehenden Drüsen ein Trauma darstellen können für die normale Sekretion der Niere, die dann auf dem bekannten Wege auch zur Steinbildung zu führen vermögen, im Sinne einer von Klemperer bezeichneten Dyskolloidurie. Wir werden darauf später noch einmal zurückkommen.

Ein Trauma kann weiterhin dargestellt werden direkt mechanisch durch Druck, Stoß oder Erschütterung. Die Schleimhaut wird lädiert, stellt eine nicht mehr indifferente Grenzfläche für die durch die Schutzkolloide in Lösung gehaltenen Harnsalze dar und wieder beginnt das Spiel der Ablagerung und damit der Konkrementbildung.

Mit der Nierensteinkrankheit als Neurose auch in Hinsicht auf die Lösung der Frage über die Zunahme der Harnsteine beschäftigt sich Klemperer in einem Artikel in der „Therapie der Gegenwart" 73, 14 (1932). Das Nervensystem beeinflußt die Harnreaktion. Die quantitative Salzausscheidung kann direkt von der Nierenzelle

oder indirekt durch Resorption aus der Ernährung beeinflußt werden, z. B. infolge Änderung der Magenacidität. Der Einfluß des Nervensystems auf den Kolloidgehalt des Harns ist nicht sichergestellt, es liegen aber vermutlich doch Zusammenhänge vor. Nach dem Kriege ist von den verschiedensten Autoren die Frage nach dem Anstieg der Nierensteinwelle zu deuten versucht worden (Brandenburg, Klemperer, Blum).

Nach Klemperer ist die Ernährung nach dem Kriege nicht so wesentlich zu bewerten. Aus dem Material des Moabiter Krankenhauses stellt Klemperer aus dem Jahre 1904—1906 dem prozentgehalt von 1,07 der Kranken, die mit Nierensteinen zur Behandlung kamen, einen Prozentsatz von 9,9 in den Jahren 1928—1930 gegenüber. Er nimmt „eine sogenannte fakultative, psychische Bedingtheit an, nervöse Einflüsse, die in Zusammenhang stehen mit der Zunahme der Fälle von Basedow, Angina pectoris, Magengeschwüren, Myodegeneratio. D. h. also, auf nervösem Wege findet vielleicht eine verminderte Ausscheidung, oder Produktion der notwendigen Schutzkolloide statt. Reaktion und Konzentration der Salze ist natürlich wesentlich abhängig von der Ernährung. So finden sich die Harnsäuresteine häufiger bei Fleischessern und die Oxalsäuresteine bei vegetabilischer Kost. Als Beweis für die Abhängigkeit der Reaktion des Urins vom Zustand des Nervensystems führt Klemperer das Saurerwerden des Harns im Schlaf — Atemzentrum weniger empfindlich für CO_2, es tritt eine Verlangsamung und Vertiefung der Atmung ein — an. Daraus folgt wieder CO_2-Stauung. Kompensatorisch kommen die sauren Valenzen aus der Niere zur Ausscheidung. Als Analogon findet man das Alkalischwerden des Urins bei Hyperacidität. Klemperer ist überzeugt von der autonomen Steuerung der Harnreaktion, d. h. von der aktiven Beteiligung der Nierenepithelien am Säuren-Basen-Gleichgewicht. Er schließt es daraus, daß die Abhängigkeit der Harnreaktion von der Blutreaktion bei Erkrankungen der Niere nicht mehr gesetzmäßig erfolgt. Er sagt wörtlich „daß der Schluß erlaubt sei, die Bildung von Nierensteinen, soweit sie mit Änderung der Harnreaktion zusammenhängt, in manchen Fällen bestimmt, in anderen mit Wahrscheinlichkeit auf Nerveneinfluß zurückzuführen". Er prägt das Wort „Dyskolloidurie", wobei er die Verschiebung der Lösungsverhältnisse durch die Schutzkolloide in ihrer autonomen Abhängigkeit betont. Eine völlig andere Einstellung hat Blum, wiedergegeben in dem Bericht der Gesellschaft der Ärzte, Wien, vom 27. 2. 31. Der Originalartikel befindet sich in der „Wiener klinischen Wochenschrift" Nr. 18. Die Fragestellung seines Artikels lautet: „Die herrschende Nierensteinwelle und ihre mutmaßlichen Ursachen". Er sucht den vagen Begriff der Steindiathese den neuzeitlichen An-

schauungen der Konstitutionspathologie anzugleichen. Er legt großen Wert auf die Stoffwechselstörungen und sieht Zusammenhänge zwischen der statistisch erwiesenen Frequenzzunahme des Hyperthyreoidismus, dem Einfluß des Jods und Thyreoidins auf Kalk und Harnsäurestoffwechsel. Er zitiert Osborn und Mendel, die im Tierexperiment bei Ratten, die ohne fettlösliches Vitamin C ernährt wurden, Steine erzeugt hatten. Ferner zitiert er Fujimaki, der im Jahre 1927 Ratten vitamin-A, -B, -C-frei ernährte. Fujimaki will sogar durch Vigantolgaben Steinbildungen wieder rückgängig gemacht haben. Er erklärt die Steinbildung folgendermaßen: Der Mangel des antixerophthalmischen Vitamins A macht Hyperkeratosen der Schleimhaut und führt zu Kalkablagerungen in den abgestoßenen Epithelzellen. Die Befunde wurden bestätigt von Leersum und Mac Perison 1927, Hermann und Weber 1928 (Bier'sche Klinik). Rost hat gezeigt, daß nicht nur der Vitaminmangel heranzuziehen sei, sondern auch der Flüssigkeitsmangel. Die klassischen Versuche, durch Fütterung experimentell Harnsteine zu erzeugen, machten Ebstein und Nikoleier, die bei Oxamidverfütterung Oxalsteine erzeugten. Experimentell sind die verschiedensten Mittel zur Anwendung gekommen, um Harnsteine zu erzeugen. Ebstein und Nikoleier fanden bei der Sektion der Tiere, die mit Oxamid gefüttert waren, epitheliale Veränderungen der Niere in Form von Nekrosen und fettiger Degeneration. Sie schlossen daraus, daß sich das Oxamid auf das Epithel der Harnkanälchen aufgesetzt hatte, es zur Zelldegeneration gekommen war, die den Kern bildete für die Absetzung des oxalsauren Kalks. Von französischen Forschern Tuffier und Lebgeu (zitiert nach Gottstein) wurden die Experimente nachgeprüft und stets bestätigt. Die experimentellen Versuche wurden dann von Keyser (Gottstein S. 278) wieder aufgenommen. Er benutzte Butyloxalat, das sich im Blut mit Calcium verbindet und erzeugte durch subkutane tägliche Injektionen Steine in Niere und Blase. Er untersuchte täglich die Urinsedimente der Tiere und sah, daß einige Stunden nach der Injektion die Oktaederform der Oxalatkrystalle im Urin erschien. Nach wiederholten Einspritzungen trat aber schließlich eine sphäroide Form auf, die große Neigung zur Verklumpung zeigte und daraufhin als Adsorptionszentrum gedeutet wurde. Auch auf anderem Wege zeigte Keyser die Bedeutung der Formveränderung der Krystalle in ihrer Beziehung zur Steingenese. Er fütterte Kaninchen mit Natriumoxalat und erhielt eine mäßige Oxalurie mit typischen Oktaederkrystallen im Sediment. Durch direkte Injektion von verdünnten Colikulturen veränderte sich der Typ der Oxalatkrystalle wieder zu den charakteristischen Formen, die zur Verklumpung neigen.

Über die mannigfache Art der Bakterieneinwirkung bei Infektionen des Nierenbeckens und der Steingenese äußerst sich unter anderem Hellström sehr ausführlich: Die Bakterien können einmal durch eine Entzündung Infiltration der Wand des Nierenbeckens hervorrufen, die durch Einschränkung ihrer Kontraktilität Staungen begünstigt, und damit wird wieder der bekannte Weg zur Steinbildung eröffnet. Bakterien können weiterhin die Reaktion des Harns ändern, womit wieder eine Ausfällung von Steinbildnern begünstigt wird, und endlich gibt es gewisse Bakterienarten, welche die ammoniakalische Gärung erzeugen, d. h. eine Harnstoffzersetzung. Nach Untersuchungen von Cyranka, zitiert nach Rubritius (262), Ergebnisse der gesamten Medizin 1928, sind vor allem Bakterien der Coligruppe imstande, Harnstoffzersetzung in großem Ausmaß zu bewirken. Nach Cyranka sind es vor allem die Colis, die für die Entwicklung der großen Korallensteine verantwortlich zu machen sind. Cyranka betont, daß bei Nierenbeckenentzündung, hervorgerufen durch Streptokokken oder Staphylokokken fast nie Konkremente in der Gefolgschaft zu beobachten seien; und zwar nimmt er an, daß die Kokken das Nierenparenchym rasch zerstören, während eine so weitgehende Gewebseinschmelzung bei den oft über Jahre ausgedehnte Coliinfektionen kaum vorkomme. Im Gegensatz hierzu zeigt Boshammer, wie, geknüpft an das Optimum bestimmter Verdünnungen experimentell eine Eiweißfällung (die ja auch die Grundlage der Steinbildung darstellt) durch Bakterienaufschwemmungen im Brutschrank von Staphylokokken albus +, aureus ++, Coli + und Streptokokken + zu erzielen sei. (Kreuze geben Grad d. Eiweißfällung an).

Bei Pycyaneus erzielte Boshamer keine Eiweißfällung. Rayo (zitiert nach Gottstein S. 279) nimmt eine zwiefache bakterielle Infektion an, wobei die eine Infektion minimale Nekrose hervorruft und die andere die Schleimbildung vollzieht. Sehr interessant sind die Forschungsergebnisse von Rosenow und Meissner (Rosenow focal infektion). Sie infizierten cariöse Zähne von Hunden mit Streptokokken aus dem Urin steinkranker Menschen und diese Hunde erkrankten an Harnsteinen, während Kontrolltiere, die mit anderen Streptokokkenstämmen geimpft waren, steinlos blieben! Rosenow und Meissner vermuteten eine spezifisch elektive Wirkung bestimmter Bakterien für die Tubuli. Es wird geringgradige Entzündung hervorgerufen, Entzündungsprodukte in kolloidalen Formen dem Urin abgegeben, stören das kolloidale Gleichgewicht, sodaß ein Zusammensintern von Krystalloiden erfolgt.

Posner hat auf die abnormen Gebilde der Oxalatkrystalle bei Nephrolithiasis aufmerksam gemacht. Er beschreibt sie als Eier-,

Kugel-, Hantel- und Glockenschlägelform und betont ausdrücklich, daß diese ungewöhnlichen Krystallisationsformen nicht mit den normalen identisch sind, wie sich dies im polarisierten Lichte, sowie bei Dunkelfeldbeleuchtung zeigt. Er macht allerdings darauf aufmerksam, daß sie in jedem Harn vorkommen, aber in dieser atypischen Form quantitativ vermehrt und auch qualitativ verändert bei Steinbildungen. Posner hat sie Mikrolithen genannt und sieht einen Urin, der diese Mikrolithen enthält als verdächtig auf Steinbildung an. In neuester Zeit hat auch H. Strauss auf das eigentünliche Verklumpungsphänomen aufmerksam gemacht und will es differentialdiagnostisch zwischen alimentärer Oxalurie und oxalurischer Steinbildung verwenden. Alle diese Untersuchungen beziehen sich nur auf die experimentelle Oxalithiasis. Ebstein und Nikolaja, sowie Tuffier ist es nicht gelungen, durch Darreichung von Harnsäure oder Natriumuraten ähnliche Steine zu erzielen.

Bemerkenswert sind die Beobachtungen von Méhus, auf die Pousson aufmerksam macht. Bei Steinkranken hört die krystallinische Form der Harnsäure auf, regelmäßig zu sein, nimmt die Form von Spindeln, Nägeln, Keulen, Sternen und mit Spitzen versehenen Kugeln an. Méhus glaubt, daß diese bei ihrer Passage durch die Harnkanälchen das Epithel verletzen und so Krystallbildung eintritt. Gestützt werden diese Beobachtungen von Méhus noch durch Untersuchungen von Guyon und Chabrié, die als Mittelpunkt von Harnsäure- und Uratsteinen stets einen organischen Kern gefunden haben wollen. (Gottstein S. 278/279).

Blum vermutet Zusammenhänge zwischen der Zunahme der Thyreotoxikosen und dem Ansteigen der Steinwelle, wie sie in den Kropfländern zu beobachten sind, und zwar glaubt er an die Wirksamkeit des jodierten Speisesalzes, das als Gegenmaßnahme gegen das Ansteigen der Kropfwelle in den Alpenländern allgemein zur Anwendung gelangte. Er bezieht sich auf den Engländer Haig, der gezeigt hat, daß Jodverbindungen das Blut vorübergehend zu einem schlechten Lösungsmittel für Harnsäure machen, die in Leber, Milz, Niere und Bindegewebe, den sogenannten uricotropen Geweben zurückgehalten wird. Blum zitiert Wilhelm Scholz, der bereits 1906 in seinen klinischen und anatomischen Untersuchungen über den Kretinismus ein Absinken der Harnsäureausscheidung während Schilddrüsenverfütterung festgestellt hat. Felly zeigt im „Biochemischen Journal" 1925 den Einfluß des Jods auf Phosphat- und Kalkstoffwechsel und betont, daß überstürzte Harnsäure- und Kalkausscheidung nach Retention in Blut und Geweben eine entscheidende Rolle zukäme. Als Kardinalbeispiel dient ihm die rasche Steinbildung während der Lebensphasen, die den Stoffwechsel stark alterieren (Schwangerschaft, Puerperium, Status nach fieberhaften Infektions-

krankheiten). Seine Auffassung bringt auch das Alternieren von Retentionen und überstürzter Ausscheidung die lamellöse Struktur und die wechselnde chemische Eigenschaft in den Steinschalen dem Verständnis näher. Ferner weist Blum auf den Antagonimus zwischen Kropf- und Steinbildung hin. Die Schweiz ist ein Kropfland und beinahe steinfrei, desgleichen die Salzburger Gegend, Tirol und Steiermark, eine Beobachtung, die sich bereits im Hirsch'schen „Handbuch der geographisch historischen Pathologie" aus dem Jahre 1833 vermerkt findet. Im Jahre 1909 erschien ein Artikel in den „Beiträgen zur klinischen Chirurgie" Band 63, über die Steinkrankheit in Württemberg, in denen es den Verfassern, Küttner und Weil, auffiel, „daß an Flüssen gelegene Ortschaften Steine aufweisen, während auf den Höhen die Kröpfe sind". Mangel an Jod bedingt trägen Stoffwechsel, d. h. auch verminderte Bildung (und Ausscheidung) von Harnsäure. Dagegen findet man in den Küstenländern mit relativ hohem Jodgehalt die Bildung von Steinen in gesteigertem Maße. Die Dinge sind nun nicht so einfach vorzustellen, daß nur das Jod als solches wirksam ist, sondern es handelt sich auch um ein pluriglanduläres Geschehen, wobei eine Hormonwirkung mit der anderen innig verknüpft ist. Die Epithelkörperchen, die Regulierer des Kalkstoffwechsels, und die Hypophyse, das Zentrum der Wasserregulation, stehen damit in inniger Verkettung. Zum Schluß kommt Blum zu der Ansicht, daß die Häufung der Steinkrankheit nach dem Kriege insofern der Ernährung zuzuschreiben ist, als Vitaminmangel Störung des hormonalen Gleichgewichtes bedingt. Dieses Geschehen greift wieder in den Kolloidhaushalt des Körpers ein, damit auch in den Kolloidgehalt des Harnes, woraus wieder der Anstoß zur Steinbildung gegeben ist.

Zur **traumatischen** Entstehung der Nierensteine äußert sich in ausführlichster Weise Oehlecker in der „Medizinischen Klinik 1933", Nr. 25 (Referat zur F. Chirurgie 1931, Nr. 21, S. 1264). Unter echten traumatischen Nierensteinen versteht der Verfasser solche, bei denen Blutklümpchen, die auf ein direktes Trauma zurückzuführen sind, als Kern dienen. Er betont wieder, daß die Blutklümpchen allein als Kern nicht genügen, sondern daß eine Zustandsänderung des Harns hinzukommen muß. Unter den Ursachen für die Ausfällung der Kolloide nennt er jene Stoffe, die der Niere in Menge zugeführt, manchmal als Störenfried der Kolloid-Krystalloid-Harmonie die Niere wieder verlassen. Es sind reichliche Kalksalze bei multiplen Knochenbrüchen und Eiterungen, ferner bei Stoffwechselstörungen, bei Konstitutionsanomalien, ferner bei Störungen im Arbeitsmechanismus der Niere auf dem Wege vegetativer Hemmung (Querschnittslähmung). Schließlich nennt er auch die Harn zersetzenden Bakterien, welche zu einer Kolloidfällung imstande sind.

Stauung durch motorische Lähmung kann bei all diesen Möglichkeiten unterstützend wirken. Unter mittelbar traumatischen Steinen versteht Oehlecker diejenigen, die sich nach Rückenmarkverletzung mit Blasenlähmung bilden. Häufig ist es dabei die Wirksamkeit harnzersetzender Bakterien, welche die notwendige Kolloidfällung herbeiführen. Der Verfasser schildert einen Fall von Fraktur des dritten Lendenwirbels mit Abbruch der Querfortsätze. Es war keine Lähmung aufgetreten. Röntgenologisch fand sich sieben Wochen nach dem Unfall Konkremente in der Niere, nach drei Monaten Steine in beiden Nieren. Im Urin fanden sich Erythrocyten, später in mäßiger Zahl Leucocyten, Coli und Proteusgehalt. Den Modus der Steinentstehung stellt sich der Verfasser wie folgt vor: Durch Schädigung beider Nierengegenden fand ein Ausfall kleinster Fibrinflöckchen statt, die als Bildungszentren für die Steine dienten. Unterstützend wirkt die Verlangsamung des Harnstromes in den ersten Tagen der Erkrankung durch Schockwirkung (wieder vegetativ bedingt). Ein weiteres unterstützendes Moment rein mechanischer Natur sieht der Verfasser in der Rückenlage. Eine vermehrte Ausscheidung von Kalksalzen durch den Knochenbruch glaubt der Verfasser, nicht anschuldigen zu können. Vegetative Momente, die wieder qualitative Harnänderungen zur Folge haben, nimmt Taterka in seiner Betrachtung über Steinbildung in den Nieren nach Wirbelverletzung an. Dagegen glaubt Simon an die Resorption der Kalksalze aus der Frakturstelle bei Kalksteinbildungen der Niere nach Wirbelsäulenbruch. Interessante Versuche haben Mandel und Uebelhör angestellt in ihren Untersuchungen zwischen den Beziehungen Ostitis fibrosa-Nierenstein. Im Experiment wurden den Versuchstieren vier Wochen subkutan 10 Einheiten Parathormon verabreicht. Ferner wurde täglich den Tieren am Penis eine elastische Klemme angelegt, die Harnstauung 7 bis 12 Stunden durchgeführt. Nach vier Wochen ergab die Sektion folgendes Bild:

Es fand sich die typische Veränderung an den Röhrenknochen, der Ostitis fibrosa entsprechend. Im Nierenbecken fand sich je auf einer Seite ein stippchenförmiges, weißes, hartes Gebilde, das sich histologisch als krystallisch erwies. Ferner fanden sich Kalkzylinder in den Pyramiden und Kanälchen. Harnstauung ohne Parathormonvergiftung macht keine Kalkablagerungen. Parathormonvergiftung, sei es durch Hyperfunktion der Epithelkörperchen oder durch experimentelle Zufuhr, führt zu einer Kalkausschwemmung, oder, wie die Verfasser sich ausdrücken, zu einer „generalisierten Ostitis fibrosa". Und so absurd der Schluß klingen mag, als solche zu Nierensteinen. Der Versuch spricht für die Ansicht Blums über die pluriglanduläre Störung und ihre Beziehung zur Steinbildung.

Über Nierensteinbildung und Unfall äußert sich Boshamer im „Archiv für orthopädische Chirurgie“ *32*, 84, 1932; und zwar sieht er direkte Zusammenhänge in dem bekannten Zusammentreffen von Nierentrauma und Nierenblutung mit nachfolgender Steinbildung und Blutcoagula. Ferner können nach diesem Autor Nekrosenmassen in einer traumatisch beschädigten Niere ein Steinzentrum darstellen. Weiterhin sieht er eine Verkettung direkter Einwirkung mit nervöser Auswirkung, indem durch die Kombination Wirbelsäulenverletzung und Nierentrauma günstige Verhältnisse für die Steinbildung geschaffen werden, da durch die Erschütterung sowohl das spinale, wie das sympathische Nervensystem die Salz- und Säureausscheidung, sowie die Harnausscheidung aus dem Nierenbecken überhaupt irritiert wird. Indirekte Zusammenhänge sieht Boshamer zwischen Steinbildungen nach Frakturen, wenn Kalkabbau und Kalkausscheidung vermehrt sind. Ein Sonderfall liegt bei der speziellen Steinbildung nach Beckenbrüchen und Verletzung der Blase vor. Es stellt sich sekundäre Cystitis ein. In der Gefolgschaft stellt sich Ureteratonie und pyelitis ein, sodaß sowohl motorisch (physikalisch), wie kolloidchemisch die günstigsten Bedingungen für Steinbildung geliefert werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß geologische und klimatische, Rasseneigentümlichkeiten sowohl wie Ernährung, Lebensweise, Konstitution und Vererbung zur Erklärung der Steingenese herangezogen wurden. Aber es ist nicht gelungen, allgemeingültige Gesetzmäßigkeiten für die Harnsteinbildung aufzustellen.

Literaturverzeichnis.

1. Blum, Viktor: Die herrschende Nierensteinwelle und ihre mutmaßlichen Ursachen. Wiener Klinische Wochenschrift, Nr. 18.
2. Boshamer, K.: Staphylokokkensteine der Niere. Münchener Medizinische Wochenschrift 1932, S. 1951—53.
3. Boshamer, K.: Nierensteinbildung und Unfall. Archiv für Orthopädische Chirurgie 34, 82, 1932.
4. Brandenburg: Zunahme der Nierensteine. Medizinische Klinik 1931, Nr. 45, S. 1628.
5. Ebstein, Wilhelm: Die Natur und Behandlung der Harnsteine, Wiesbaden 1884.
6. Ebstein-Nikolaier: Über die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen. Wiesbaden 1891.
7. Ellinger: Prinzipien der Konkrementbildung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Band 4, Springer 1930.
8. Gottstein: Nephrolithiasis. Handbuch der Urologie. 4. Bd., 2. Teil, Berlin 1927.
9. Gruber: Nierensteine, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Lubarsch-Henke, S. 279.
10. Heller, Johannes Florian: Die Harnkonkremente, ihre Entstehung, Erkrankung und Analyse. Wien 1860.
11. Hellström, Z.: Urologische Chirurgie. 30, 173. 1930. Staphylokokkurie und Nierensteine.
12. Hellström, Z.: Einige Erfahrungen über Entstehung, Wachstum und spontanen Abgang von Nierensteinen. Zentralblatt für urologische Chirurgie 1925. Band 18, S. 248.
13. Hellström, Z.: Aetiologie der Nierensteine. Zentralblatt der Chirurgie Nr. 37.
14. Keyser: Aetiologie of urinaly Lithiasis. Exp. study Arch. of surg. Chikago 1923, Nr. 2.
15. Kleinschmidt, Otto: Die Harnsteine, Berlin 1911.
16. Klemperer, Georg: Nierensteinkrankheit als Neurose. In: Therapie der Gegenwart 73, 14, 1932.
17. Leersum, van: Vitamin A, deficency and urolithiasis. Grenzgebiete der Chirurgie 1928, Band 48.

18. Lichtwitz, L.: Über die Bildung der Harn- und Gallensteine. Berlin 1914.
19. Lichtwitz, L.: Klinische Chirurgie, Berlin 1918.
20. Mandl E., und R. Uebelhör: Parathormon, Ostitis fibrosa, Nierenstein. Zentralblatt für Chirurgie 1933, S. 68—70.
21. Meckel von Hemsbach, Heinrich: Mikrogeologie, Berlin 1856.
22. Oehlecker: Zur traumatischen Entstehung der Harnsteine. Zentralblatt 1932, Nr. 21, S. 1264—1274.
23. Rubritius, Hans: Nieren- und Harnleitersteine. Ergebnisse der gesamten Medizin, Band 12.
24. Schade: Beiträge zur Konkrementbildung, Münchener Medizinische Wochenschrift 1901, Nr. 1.
25. Ultzmann: Die Harnkonkretionen des Menschen und die Ursachen ihrer Entstehung. Wien 1882.
26. Usuki: Referat über: Experimental studies in the influence of Diets on the formation of biliary and renal calculies. On the feeding on a diet deficien in fat sollable vitamin. Grenzgebiete der Chirurgie 1929, Band 54.
27. Walther, Th. von: Über die Harnsteine, ihre Entstehung und . Gräfes Journal der Chirurgie und Augenheilkunde 1. Berlin 1820.

Lebenslauf.

Am 25. 1. 1908 bin ich, Margot Detto, als Tochter des Bankvorstehers der Deutschen Bank Hermann Detto und seiner Ehefrau Berta geb. Törber in Berlin-Charlottenburg geboren.

Ich besuchte das Dorotheen-Lyceum und die II. städt. Studienanstalt für Berlin und bestand an der gleichen Anstalt im März 1928 mein Abiturientenexamen.

Nach 5 Semestern vorklinischen Studiums an der Berliner Universität bestand ich dort mein Physikum und nach 6 Semestern klinischen Studiums, von denen ich ein Semester in Göttingen und 5 Semester in Berlin studierte, mein Staatsexamen im März 1934 in Berlin mit dem Prädikat Gut. Seit dem 1. April 1935 bin ich approbiert und z. Zt. als Volontärassistentin im Vincenz Krankenhaus (Chefarzt Prof. Dr. F. Keysser) in Lichterfelde-Ost tätig.

Lichterfelde-Ost, Juni 1935.

Margot Detto.